

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**OXYTROL**<sup>MD</sup>

**SYSTÈME TRANSDERMIQUE D'OXYBUTYNINE**  
Libération continue pour administration deux fois par semaine

36 mg d'oxybutynine (système à 3,9 mg/jour)

Antispasmodique et anticholinergique pour le traitement de la vessie hyperactive

Allergan Inc.  
85 Enterprise Blvd. Suite 500  
Markham, Ontario  
L6G 0B5  
[www.allergan.ca](http://www.allergan.ca)

Date de rédaction :  
16 mars 2018

Numéro de contrôle : 213636

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **OXYTROL**<sup>MD</sup>

## SYSTÈME TRANSDERMIQUE D'OXYBUTYNYNE

Libération continue pour administration deux fois par semaine  
36 mg d'oxybutynine (système à 3,9 mg/jour)

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antispasmodique et anticholinergique pour le traitement de la vessie hyperactive

### ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'oxybutynine agit en tant qu'antagoniste compétitif de l'acétylcholine des récepteurs muscariniques postganglionnaires, ce qui entraîne le relâchement du muscle lisse de la vessie. Chez les patients ayant une vessie hyperactive, caractérisée par l'instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, les études cystométriques ont montré que l'oxybutynine accroît la capacité maximale urinaire de la vessie et augmente le volume produit par la première contraction du détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi la miction impérieuse et la fréquence des épisodes à la fois d'incontinence et de miction volontaire.

L'oxybutynine est un mélange racémique (50/50) d'isomères R et S. L'activité antimuscarinique est principalement liée à l'isomère R. L'isomère R de l'oxybutynine présente une plus grande sélectivité pour les sous-types de récepteurs muscariniques M<sub>3</sub> et M<sub>1</sub> (prédominants dans le détrusor [le muscle de la vessie] et la glande parotide) que pour le sous-type M<sub>2</sub> (prédominant dans le tissu cardiaque). Le métabolite actif, la N-déséthoxybutynine, a une activité pharmacologique comparable à celle de l'oxybutynine sur le détrusor humain dans des études *in vitro*.

OXYTROL (système transdermique d'oxybutynine) est conçu pour délivrer de l'oxybutynine de façon continue et constante pendant une période de 3 à 4 jours après son application sur une peau saine. La surface de contact avec la peau du système OXYTROL est de 39 cm<sup>2</sup> et il contient 36 mg d'oxybutynine.

L'oxybutynine diffuse passivement à travers la couche cornée de la peau non lésée et passe dans la circulation systémique. La dose moyenne quotidienne d'oxybutynine absorbée à partir d'un système de 39 cm<sup>2</sup> d'OXYTROL est 3,9 mg. La dose nominale moyenne absorbée par cm<sup>2</sup> de surface corporelle (± ET) est de 0,10 (± 0,02) mg d'oxybutynine; ce chiffre a été obtenu grâce à l'analyse du contenu résiduel d'oxybutynine dans des systèmes portés de façon continue pendant 4 jours à 303 occasions distinctes par 76 volontaires sains. Suite à l'application du premier système de 3,9 mg/jour d'OXYTROL, les concentrations plasmatiques d'oxybutynine ont augmenté pendant environ 24 à 48 heures pour atteindre une concentration maximum moyenne

comprise entre 3 et 4 ng/ml. Une concentration stable en plateau s'est ensuite maintenue pendant une période pouvant atteindre 96 heures. (Voir la section **PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique**). L'absorption de l'oxybutynine est bioéquivalente, qu'OXYTROL soit appliqué sur l'abdomen, les fesses ou les hanches.

## **INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE**

OXYTROL est indiqué pour le traitement de la vessie hyperactive avec symptômes d'incontinence urinaire par besoin impérieux, besoin impérieux et mictions fréquentes.

## **CONTRE-INDICATIONS**

OXYTROL est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de rétention urinaire, d'affections gastro-intestinales graves, de rétention gastrique, de myasthénie grave ou de glaucome à angle étroit, ainsi que chez les patients à risque de présenter ces affections.

OXYTROL est également contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité avérée au médicament ou aux autres composants du produit.

## **PRÉCAUTIONS**

### ***Généralités :***

Les patients doivent savoir qu'un épuisement dû à la chaleur (fièvre et coup de chaleur dus à une diminution de la transpiration) peut survenir quand un anticholinergique tel que l'oxybutynine est utilisé dans un environnement chaud. Étant donné que les anticholinergiques comme l'oxybutynine peuvent entraîner assoupissement, somnolence ou vision floue, les patients doivent être invités à la prudence. Les patients doivent être informés que l'alcool augmente la somnolence provoquée par des anticholinergiques comme l'oxybutynine.

### ***Appareil cardiovasculaire :***

Il convient d'user de prudence lorsqu'on prescrit des antimuscariniques/anticholinergiques à des patients atteints de maladies cardiaques.

### ***Système nerveux central :***

OXYTROL devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints de neuropathie autonome, de troubles cognitifs ou de la maladie de Parkinson.

### ***Insuffisance hépatique ou rénale :***

OXYTROL doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale.

***Rétention urinaire :***

OXYTROL doit être administré avec précaution aux patients qui présentent une obstruction des voies urinaires cliniquement significative en raison du risque de rétention urinaire (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

***Troubles gastro-intestinaux :***

OXYTROL doit être administré avec précaution aux patients qui souffrent de troubles gastro-intestinaux obstructifs, étant donné le risque de rétention gastrique (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Comme d'autres médicaments anticholinergiques, OXYTROL est susceptible de diminuer la motilité gastro-intestinale et doit être utilisé avec prudence en cas d'affections telles que la colite ulcéreuse, l'atonie intestinale et la myasthénie grave.

OXYTROL doit être administré avec précaution aux patients qui souffrent de reflux gastro-œsophagien ou à ceux qui prennent d'autres médicaments de manière concomitante (tels que les bisphosphonates) qui peuvent causer ou accentuer une œsophagite.

***Utilisation chez les sujets âgés :***

Sur l'ensemble des patients ayant participé aux études cliniques d'OXYTROL, 49 % étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes en termes d'innocuité et d'efficacité; une autre expérience clinique publiée n'a pas non plus identifié de différences entre les réponses des patients plus âgés et celles des patients plus jeunes.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire dans cette population. Toutefois, OXYTROL doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, car ils peuvent être plus sensibles aux effets des anticholinergiques à action centrale et peuvent présenter des différences pharmacocinétiques.

***Utilisation chez l'enfant :***

L'innocuité et l'efficacité d'OXYTROL n'ont pas été établies chez l'enfant.

***Utilisation pendant la grossesse :***

L'innocuité de l'administration d'OXYTROL chez la femme enceinte ou susceptible de le devenir n'a pas été établie. Une toxicité mineure pour la reproduction a été observée dans des études menées chez les animaux. Par conséquent, OXYTROL ne doit pas être administré à la femme enceinte sauf si, selon l'avis du médecin, les avantages cliniques probables l'emportent sur les risques éventuels.

***Allaitement :***

On ignore si l'oxybutynine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que l'oxybutynine est excrétée dans le lait des rates et que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, l'utilisation d'OXYTROL n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

***Risque de dépendance :***

OXYTROL (système transdermique d'oxybutynine) ne présente qu'un faible potentiel d'abus d'utilisation (ou de toxicomanie). L'oxybutynine est un composé anticholinergique au profil

d'innocuité et d'efficacité bien connu. Ce composé ne possède pas les caractéristiques habituellement associées aux médicaments pouvant entraîner une dépendance ou donner lieu à des abus, comme ceux ayant une action euphorisante, dépressive ou stimulante sur le système nerveux central (SNC).

***Interactions médicamenteuses :***

L'utilisation concomitante d'oxybutynine et d'autres médicaments anticholinergiques ou d'autres agents susceptibles de provoquer sécheresse buccale, constipation, somnolence, et/ou d'autres effets indésirables de type anticholinergique peuvent augmenter la fréquence et/ou la sévérité de tels effets.

L'activité anticholinergique de l'oxybutynine est augmentée par l'utilisation concomitante d'autres médicaments anticholinergiques ou d'autres médicaments, comme les médicaments aniparkinsoniens, les antihistaminiques, les antipsychotiques, la quinidine, les antidépresseurs tricycliques, l'atropine et des agents apparentés comme les médicaments antispasmodiques atropiniques et le dipyridamole.

Les anticholinergiques peuvent modifier l'absorption de certains médicaments administrés de façon concomitante en raison des effets anticholinergiques sur la motilité gastro-intestinale. Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs du système enzymatique du cytochrome P450, comme les antimycotiques (kétoconazole, itraconazole et miconazole, par exemple) ou des antibiotiques de la famille des macrolides (érythromycine et clarithromycine, par exemple), mais des interactions ne peuvent être exclues. La consommation de jus de pamplemousse peut également influencer le métabolisme de l'oxybutynine.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

L'innocuité d'OXYTROL a été évaluée chez un total de 417 patients ayant participé à deux études d'innocuité et d'efficacité clinique de phase III, et à une étude de prolongation ouverte. Une information additionnelle sur l'innocuité a été collectée pendant les essais de phase I et II. Au cours des deux études pivots, (Étude 1 et Étude 2; voir la section Études cliniques de la monographie), 246 patients au total ont reçu OXYTROL pendant des périodes de traitement de 12 semaines. Au total, 411 patients ont été inclus à l'étude de prolongation ouverte, et OXYTROL a été administré à 65 et 52 patients pendant, respectivement, un minimum de 24 et un minimum de 36 semaines.

Aucun décès n'a été signalé au cours du traitement. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé.

Les effets indésirables signalés au cours des études pivots sont résumés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

**Tableau 1 : Nombre (%) d'événements indésirables survenus chez  $\geq 2$  % des patients traités par OXYTROL et plus fréquents dans le groupe OXYTROL que dans le groupe placebo (Étude 1).**

| Événement indésirable*           | Placebo<br>(n = 132) |     | OXYTROL (3,9 mg/jour)<br>(n = 125) |      |
|----------------------------------|----------------------|-----|------------------------------------|------|
|                                  | n                    | %   | n                                  | %    |
| Prurit au point d'application    | 8                    | 6,1 | 21                                 | 16,8 |
| Sécheresse buccale               | 11                   | 8,3 | 12                                 | 9,6  |
| Érythème au point d'application  | 3                    | 2,3 | 7                                  | 5,6  |
| Vésicules au point d'application | 0                    | 0,0 | 4                                  | 3,2  |
| Diarrhée                         | 3                    | 2,3 | 4                                  | 3,2  |
| Dysurie                          | 0                    | 0,0 | 3                                  | 2,4  |

\* inclut des événements indésirables que l'investigateur a jugés étant possiblement, probablement ou certainement en rapport avec le traitement.

**Tableau 2 : Nombre (%) d'événements indésirables survenus chez  $\geq 2$  % des patients traités par OXYTROL et plus fréquents dans le groupe OXYTROL que dans le groupe placebo (Étude 2).**

| Événement indésirable*                  | Placebo<br>(n = 117) |     | OXYTROL (3,9 mg/jour)<br>(n = 121) |      |
|---|----------------------|-----|------------------------------------|------|
|   | n                    | %   | n                                  | %    |
| Prurit au point d'application           | 5                    | 4,3 | 17                                 | 14,0 |
| Érythème au point d'application         | 2                    | 1,7 | 10                                 | 8,3  |
| Sécheresse buccale                      | 2                    | 1,7 | 5                                  | 4,1  |
| Constipation                            | 0                    | 0,0 | 4                                  | 3,3  |
| Éruption cutanée au point d'application | 1                    | 0,9 | 4                                  | 3,3  |
| Macules au point d'application          | 0                    | 0,0 | 3                                  | 2,5  |
| Vision anormale                         | 0                    | 0,0 | 3                                  | 2,5  |

\* inclut des événements indésirables que l'investigateur a jugés étant possiblement, probablement ou certainement en rapport avec le traitement.

Autres événements indésirables signalés par  $> 1$  % des patients traités par OXYTROL et jugés par l'investigateur comme étant possiblement, probablement ou certainement en rapport avec le

traitement : douleur abdominale, nausées, flatulences, fatigue, somnolence, céphalées, bouffées vasomotrices (rougissements), éruption cutanée, brûlures au point d'application et lombalgies.

L'intensité de la plupart des événements indésirables en rapport avec le traitement a été décrite comme légère à modérée. Des réactions sévères au point d'application ont été signalées par 6,4 % des patients traités par OXYTROL dans l'étude 1 et par 5,0 % des patients traités par OXYTROL dans l'étude 2.

Des événements indésirables liés au traitement et ayant entraîné son arrêt ont été signalés par 11,2 % des patients traités par OXYTROL dans l'étude 1 et par 10,7 % des patients traités par OXYTROL dans l'étude 2. Il s'agissait dans la plupart des cas d'effets secondaires à une réaction au point d'application. Au cours des deux études pivots, aucun patient n'a interrompu le traitement par OXYTROL à cause d'une sécheresse de la bouche.

Au cours de l'étude de prolongation ouverte, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été les suivants : prurit au point d'application, érythème au point d'application et sécheresse buccale.

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées lors de l'utilisation d'OXYTROL après son approbation. Il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence de ces réactions ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament parce qu'elles sont signalées volontairement par une population de taille incertaine.

Troubles du système nerveux : confusion

Troubles psychiatriques : hallucinations

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE**

Un surdosage avec l'utilisation de l'OXYTROL (système transdermique d'oxybutynine) est improbable. Chaque système de 39 cm<sup>2</sup> contient 36 mg d'oxybutynine et délivre 3,9 mg/jour quand il est collé sur la peau. Ainsi, 36 mg d'oxybutynine constitue la dose maximum possible dans l'éventualité où un système serait absorbé par inadvertance. En termes d'application transdermique, l'application simultanée d'une boîte entière de 24 systèmes portés pendant 24 heures aboutirait à une dose de 93,6 mg.

Des cas publiés de surdosage de chlorure d'oxybutynine absorbé par voie orale indiquent que l'effet de doses de cette ampleur disparaîtrait avec la suppression de l'exposition et un traitement symptomatique. Le surdosage par chlorure d'oxybutynine absorbé par voie orale a été associé à des effets anticholinergiques incluant : excitation du système nerveux central, bouffées vasomotrices (rougissements), fièvre, déshydratation, arythmie cardiaque, vomissements et rétention urinaire. L'ingestion de 100 mg de chlorure d'oxybutynine oral associée à de l'alcool a été décrite chez un garçon de 13 ans qui a présenté des pertes de mémoire et chez une femme de 34 ans qui a présenté un état stuporeux suivi de désorientation et d'agitation au réveil, avec

dilatation des pupilles, sécheresse de la peau, arythmie cardiaque et rétention urinaire. Les deux patients se sont complètement rétablis après un traitement symptomatique.

Dans l'éventualité d'un surdosage, il faut retirer immédiatement le(s) système(s) transdermique(s) et consulter un médecin. Les concentrations plasmatiques d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine diminuent 1 à 2 heures après le retrait du ou des systèmes transdermiques. Quand un surdosage est suspecté, les patients doivent être surveillés jusqu'à la disparition des symptômes.

Pour prendre en charge un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

OXYTROL (système transdermique d'oxybutynine) est conçu pour délivrer de l'oxybutynine de façon continue et constante pendant une période de 3 à 4 jours après son application sur une peau saine. Le taux de délivrance nominal *in vivo* du système OXYTROL est de 3,9 mg d'oxybutynine par jour à travers une peau de perméabilité moyenne (la variation interindividuelle de la perméabilité de la peau est d'environ 20 %) et le système contient 36 mg d'oxybutynine. OXYTROL adhère bien à la peau quand il est appliqué conformément aux instructions (voir la section Administration ci-dessous).

### **Posologie habituelle chez l'adulte**

La dose de début recommandée est un système dosé à 3,9 mg/jour appliqué deux fois par semaine (tous les 3 à 4 jours).

### **Administration**

OXYTROL doit être appliqué sur une peau intacte et sèche, sur l'abdomen, la hanche ou la fesse. Appliquer immédiatement après le retrait du sachet protecteur. Un nouveau point d'application doit être choisi pour chaque nouveau système OXYTROL pour éviter une nouvelle application au même endroit avant 7 jours.

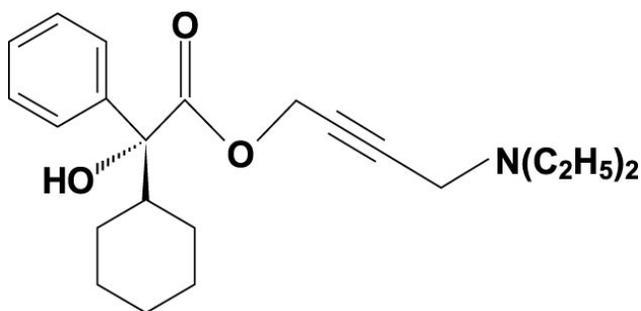
## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

**Dénomination commune :** oxybutynine

**Nom chimique :** d,l (racémique) 4-diéthylamino-2-butynyl phénylcyclohexylglycolate

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>

**Masse moléculaire :** 357

**Description :** L'oxybutynine se présente sous la forme d'une poudre blanche. Elle est soluble dans l'alcool, mais relativement insoluble dans l'eau. L'oxybutynine est administrée sous forme de racémate d'énantiomères R et S. L'oxybutynine sous forme de base libre est pharmacologiquement équivalente au chlorhydrate d'oxybutynine.

### COMPOSITION

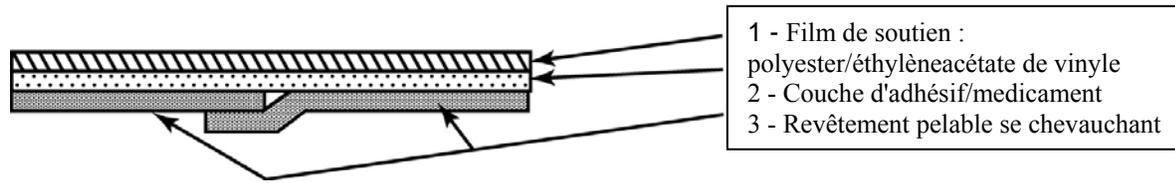
#### **OXYTROL 3,9 mg/jour (système transdermique d'oxybutynine)**

Chaque système de 39 cm<sup>2</sup> sur lequel est imprimé « OXYTROL 3,9 » contient 36 mg d'oxybutynine pour une administration nominale de 3,9 mg d'oxybutynine par jour quand il est administré à raison de deux systèmes par semaine.

#### **Composants du système transdermique**

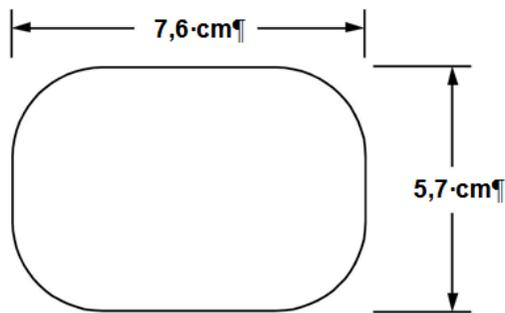
OXYTROL est un système transdermique de type matriciel composé de 3 couches illustrées dans la figure ci-dessous. La couche 1 (film de soutien) est un film souple et fin de polyester/éthylène-acétate de vinyle qui assure le caractère occlusif et l'intégrité physique du système matriciel; elle protège la couche adhésif/médicament. La couche 2 (couche d'adhésif/médicament) est une pellicule moulée d'adhésif acrylique contenant de l'oxybutynine et de la triacétine USP. La couche 3 (revêtement pelable) est constituée de deux bandes de polyester siliconé superposées que le patient détache et jette avant l'application du système matriciel.

Vue de côté



Vue de dessus

Dimensions du système de 39 cm<sup>2</sup>



### Conservation

Conserver à température ambiante entre 15 et 30 °C. Protéger contre l'humidité. Ne pas conserver hors du sachet scellé. Appliquer immédiatement le système après l'avoir sorti du sachet protecteur. Jeter les systèmes et sachets usagés d'OXYTROL avec les ordures ménagères de façon à empêcher toute application ou ingestion accidentelle par les animaux domestiques, les enfants ou des tiers.

### DISPONIBILITÉ DES FORMES PHARMACEUTIQUES

OXYTROL (système transdermique d'oxybutynine) est fourni dans des boîtes de 8 systèmes avec un calendrier pour le patient.

**RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**  
**Pr OXYTROL<sup>MD</sup>**  
**SYSTÈME TRANSDERMIQUE D'OXYBUTYNE**

Veillez lire attentivement les renseignements suivants avant de commencer le traitement. Veillez lire ce feuillet chaque fois que vous renouvelez votre médicament car il est possible qu'il contienne de nouveaux renseignements. Ce feuillet ne saurait remplacer une discussion avec votre médecin à propos de votre affection ou de votre traitement. Si vous avez des questions au sujet d'OXYTROL, veuillez les poser à votre médecin. Seul votre médecin est en mesure de déterminer si OXYTROL vous convient.

**Qu'est-ce qu'OXYTROL?**

OXYTROL est un système transdermique (timbre cutané) pour le traitement de la vessie hyperactive. OXYTROL libère le médicament lentement et continuellement à travers votre peau et dans la circulation sanguine pendant les 3 ou 4 jours au cours desquels vous portez le timbre.

La vessie hyperactive rend difficile le contrôle de votre vessie lorsque vous urinez. La vessie hyperactive peut vous amener à uriner plus souvent (fréquence mictionnelle accrue) ou à provoquer fréquemment chez vous le besoin soudain d'uriner (urgence mictionnelle). La vessie hyperactive peut également conduire à une perte involontaire d'urine (fuite ou perte accidentelle).

**Quels sont les ingrédients d'OXYTROL?**

OXYTROL contient le même ingrédient médicamenteux actif (oxybutynine) que l'oxybutynine en comprimés et en sirop. L'oxybutynine contenue dans le système transdermique OXYTROL se dissout dans la mince couche d'adhésif qui permet de coller le timbre à votre peau. Cette couche contient un adhésif acrylique et du triacétate de glycérol en plus de l'ingrédient médicamenteux, à savoir l'oxybutynine. Une deuxième couche, se situant au-dessus de la couche adhésive, est constituée d'un film de polyester/éthylène vinyle acétate. Cette couche extérieure protège la couche adhésive/médicamenteuse contre l'humidité et les dommages lorsque vous portez le timbre. La partie non utilisée du système transdermique OXYTROL se compose d'une troisième couche faite de polyester siliconé que vous allez décoller et jeter juste avant l'application du timbre.

**Qui NE DEVRAIT PAS utiliser OXYTROL?**

N'utilisez PAS le timbre OXYTROL si vous présentez l'une des affections suivantes :

- **Rétention urinaire.** Votre vessie ne se vide pas ou ne se vide que partiellement pendant que vous urinez.
- **Rétention gastrique.** Votre estomac se vide lentement ou pas complètement après un repas.
- **Troubles gastriques graves.** Informez votre médecin si vous avez des troubles gastriques.
- **Myasthénie grave (une affection causant l'affaiblissement de certains muscles).** Informez votre médecin si vous présentez cette affection.

- **Glaucome à angle fermé (augmentation de la pression à l'intérieur de l'oeil).** Informez votre médecin si vous souffrez d'un glaucome ou avez des antécédents familiaux de glaucome.
- **Allergie à l'oxybutynine ou aux ingrédients inactifs contenus dans OXYTROL** (voir la section **Quels sont les ingrédients d'OXYTROL?**). Si vous avez eu des allergies au pansement adhésif (diachylon) ou à tout autre timbre transdermique, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes atteint(e) de certaines autres maladies, utilisez OXYTROL avec précaution. Informez votre médecin de votre état de santé, en particulier si vous présentez l'une ou l'autre des affections suivantes ou êtes dans l'une ou l'autre des situations suivantes:

- Maladie de cœur
- Maladie du foie
- Maladie des reins
- Obstruction de la vessie (blocage)
- Obstruction gastro-intestinale (blocage de l'appareil digestif)
- Colite ulcéreuse (inflammation du côlon)
- Neuropathie autonome (lésion des nerfs)
- Troubles cognitifs (problèmes de mémoire, de langage, de la pensée ou de jugement)
- Maladie de Parkinson (trouble du mouvement).
- Altération de la motilité gastro-intestinale (constipation chronique)
- Reflux gastro-œsophagien (brûlures d'estomac) ou œsophagite (inflammation de l'œsophage, tube situé entre la bouche et l'estomac), et/ou si vous prenez des médicaments susceptibles d'aggraver l'œsophagite tels que des bisphosphonates (médicaments utilisés pour prévenir la perte osseuse).
- Femmes enceintes ou ayant l'intention de devenir enceintes. Informez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être. Votre médecin discutera avec vous des risques possibles associés à la prise d'OXYTROL pendant la grossesse.
- Femmes qui allaitent. On ne sait pas si OXYTROL passe dans le lait maternel. Ne prenez pas OXYTROL si vous allaitez.
- Personnes âgées. Vous pourriez être plus sensible aux effets d'OXYTROL.

**Indiquez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec OXYTROL :**

- Antiparkinsoniens : médicaments servant à traiter la maladie de Parkinson
- Antihistaminiques : médicaments se trouvant souvent dans les remèdes contre le rhume et les allergies
- Antipsychotiques : médicaments utilisés pour traiter des troubles mentaux comme la schizophrénie

- Antidépresseurs tricycliques : médicaments utilisés pour traiter la dépression ainsi que d'autres affections
- Quinidine : un médicament utilisé pour traiter les rythmes cardiaques anormaux
- Atropine : un médicament utilisé dans plusieurs cas médicaux (ex. : pendant une intervention chirurgicale, pour traiter des problèmes oculaires, etc.)
- Antispasmodiques atropiniques : médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires
- Dipyridamole: un médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins et dilater les vaisseaux sanguins.

### **Que dois-je éviter lorsque j'utilise OXYTROL?**

N'exposez pas le timbre au soleil. Vous devez donc le porter sous un vêtement.

### **Quels sont les effets secondaires possibles associés à l'utilisation d'OXYTROL?**

Une rougeur légère peut se produire au site d'application du timbre. Cette rougeur devrait disparaître dans les heures qui suivent le retrait du timbre. Si une irritation désagréable ou une démangeaison excessive persistent, veuillez consulter votre médecin.

L'oxybutynine peut causer de la somnolence ou une vision trouble; vous devez donc être particulièrement prudent en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines. En outre, la consommation d'alcool (bière, vin ou boisson très alcoolisée) peut accentuer l'effet de somnolence. Le traitement par l'oxybutynine a également été associé aux effets indésirables suivants : éruption cutanée, miction douloureuse, nausées, douleur abdominale, mal de dos fatigue, confusion et hallucinations.

Puisque le traitement par l'oxybutynine peut entraîner une diminution de la transpiration, vous risquez d'avoir chaud, de la fièvre ou un coup de chaleur si vous vous trouvez dans un lieu où il fait très chaud et où les températures sont très élevées.

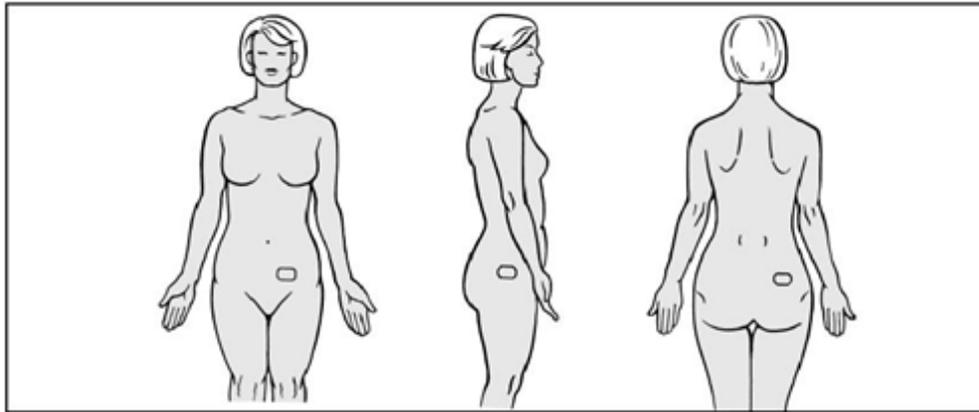
Les effets indésirables le plus fréquemment associés à l'utilisation d'OXYTROL sont les réactions cutanées au site d'application du timbre, dont la démangeaison et la rougeur. Les autres effets indésirables comprennent la sécheresse de la bouche, la constipation, les troubles de la vue et les maux de tête. Si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de causer la sécheresse de la bouche, la constipation ou la somnolence, OXYTROL peut accentuer ces effets indésirables.

Il ne s'agit pas là de tous les effets indésirables associés à l'utilisation d'OXYTROL. Veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien pour en obtenir la liste complète.

### **Comment dois-je appliquer OXYTROL?**

Appliquez un nouveau timbre OXYTROL 2 fois par semaine (tous les 3 à 4 jours) en suivant les directives de votre médecin. Portez le timbre de façon continue jusqu'au moment de le remplacer. Il ne faut porter qu'un seul timbre OXYTROL à la fois. Essayez de changer le timbre les deux mêmes jours chaque semaine. Un calendrier imprimé sur la boîte d'OXYTROL vous

aidera à respecter votre traitement. Inscrivez sur ce calendrier les jours de changement de timbre. Changez toujours le timbre OXYTROL durant les deux jours de la semaine inscrits sur votre calendrier.



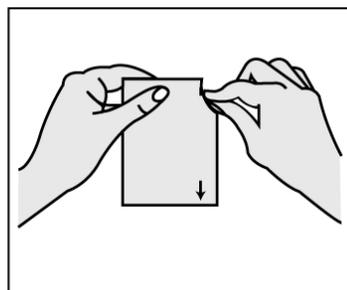
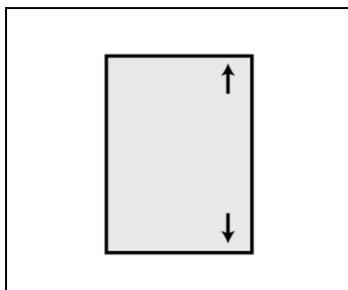
abdomen

hanches

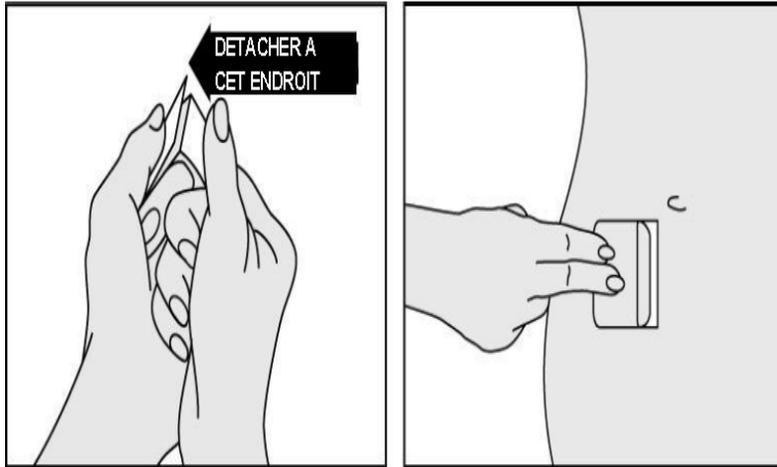
fesses

Appliquez le timbre sur une peau propre, sèche et lisse (sans plis) au niveau de l'abdomen (région de l'estomac), des hanches ou des fesses (comme le montre l'illustration). N'appliquez pas le timbre au niveau de la taille, là où le frottement des vêtements pourrait le faire décoller. La peau à cet endroit ne doit être ni grasse, ni coupée, égratignée ou irritée (éruption cutanée) ni présenter d'autres problèmes cutanés. L'endroit choisi ne doit pas être enduit d'huile, de lotion ou de poudre. Cela pourrait empêcher le timbre de bien adhérer à la peau.

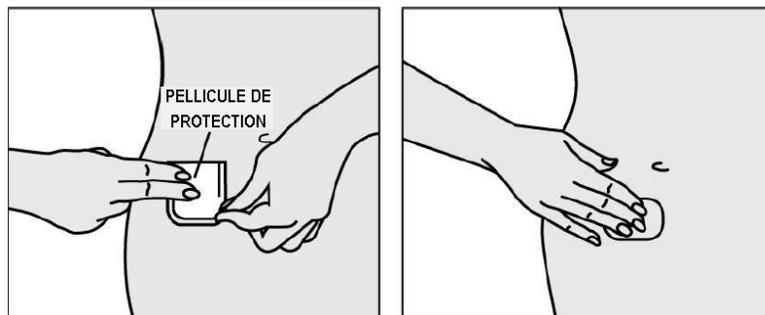
Changez de site d'application chaque fois que vous appliquez un nouveau timbre. Il se peut que vous trouviez utile d'appliquer le nouveau timbre sur l'autre côté du corps. Attendez au moins 1 semaine avant de réappliquer un timbre au même endroit. Si vous désirez, vous pouvez essayer différents sites pour l'application du timbre OXYTROL afin de déterminer les endroits les plus confortables pour vous et d'éviter le frottement des vêtements sur le timbre.



Chaque timbre est scellé individuellement dans une pochette protectrice. Lorsque vous êtes prêt à appliquer le timbre OXYTROL, déchirez la pochette et sortez le timbre. Appliquez le timbre immédiatement sur la peau. Ne pas garder ou conserver le timbre en dehors de sa pochette protectrice.



Le côté adhésif du timbre est recouvert de 2 bandes protectrices disposées l'une sous l'autre. Enlevez la première partie de la bande protectrice et appliquez le côté adhésif du timbre sur la peau, en appuyant fermement.



Repliez le timbre sur lui-même et, du bout des doigts, aplatissez doucement l'autre moitié du timbre sur votre peau. La seconde partie de la bande protectrice devrait se détacher à la fin de l'opération. Appuyez fermement sur l'ensemble du timbre avec vos doigts pour vous assurer que le timbre adhère bien et reste bien en place. En appliquant le timbre, évitez de toucher la surface adhésive car cela pourrait décoller le timbre prématurément. Jetez les 2 bandes protectrices.

Le contact de l'eau lors d'activités comme le bain, la natation, la douche ou l'exercice ne modifiera pas le mode d'action du timbre OXYTROL. Toutefois, essayez d'éviter tout frottement sur le site d'application au cours de ces activités.

Si le timbre se décolle partiellement ou complètement, remettez-le au même endroit en exerçant une pression adéquate et continuez à suivre votre calendrier de traitement initial. Si le timbre ne colle plus, jetez-le. Appliquez alors un nouveau timbre à un autre endroit et poursuivez votre traitement habituel. Si vous oubliez de changer votre timbre après 3 ou 4 jours, enlevez l'ancien timbre et appliquez un nouveau timbre à un endroit différent tout en continuant à suivre votre calendrier de traitement initial.

Au moment de changer le timbre OXYTROL, enlevez délicatement l'ancien timbre en prenant

soin de ne pas léser votre peau. Une fois retiré, pliez le timbre usagé en deux, les surfaces adhésives l'une contre l'autre, et insérez-le dans la pochette du timbre de remplacement. Étant donné que le timbre contient toujours un peu d'oxybutynine, jetez-le en vous assurant qu'il ne pourra plus être utilisé ni avalé accidentellement, en particulier par des enfants ou des animaux de compagnie.

Après le retrait du timbre, un nettoyage délicat du site d'application avec de l'eau tiède et un savon doux devrait enlever toute trace de substance adhésive résiduelle de votre peau. Une petite quantité d'huile pour bébés peut être également utilisée pour enlever tout résidu de colle. Les traces de colle persistantes peuvent nécessiter le recours à une compresse médicale spéciale disponible en pharmacie. L'alcool ou autres solvants liquides (dissolvant pour vernis à ongles ou autres solvants) peuvent causer une irritation de la peau et ne doivent pas être utilisés.

Conserver à température ambiante de 15 à 30°C. Protéger de l'humidité. Ne pas conserver hors du sachet scellé. Jeter de manière appropriée les systèmes transdermiques OXYTROL usagés. Garder OXYTROL et tout autre médicament en lieu sûr et sécuritaire et hors de la portée des enfants.

### **Surdosage lors de l'utilisation d'OXYTROL**

Si vous appliquez une dose supérieure à la dose recommandée d'OXYTROL, communiquez avec votre médecin ou avec le centre régional antipoison le plus proche.

### **Recommandations générales à propos d'OXYTROL**

Ne donnez pas OXYTROL à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait nuire à leur santé.

### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - Par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - Par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*Remarque : si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada*

Cette notice résume les renseignements les plus importants sur OXYTROL. Si vous avez besoin de renseignements complémentaires, veuillez consulter votre médecin. Vous pouvez vous adresser à votre pharmacien ou à votre médecin pour obtenir les renseignements sur OXYTROL réservés aux professionnels de la santé. Vous pouvez obtenir plus de renseignements sur OXYTROL auprès du Service d'information médicale au 1-800-668-6424.

Ce dépliant a été rédigé par :  
Allergan Inc.  
Markham, Ontario L6G 0B5

OXYTROL<sup>MD</sup> est une marque déposée d'Allergan Sales, LLC, utilisée sous licence par Allergan Inc.

## PHARMACOLOGIE

### Propriétés pharmacodynamiques

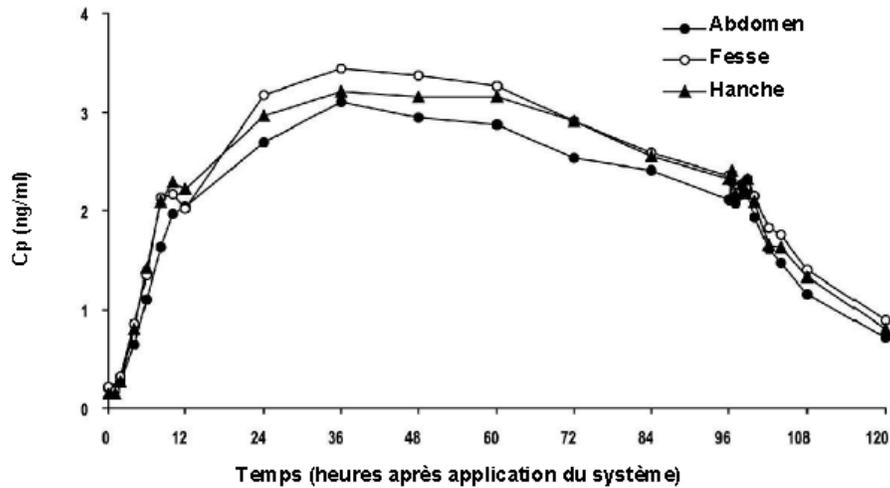
L'oxybutynine agit en tant qu'antagoniste compétitif de l'acétylcholine des récepteurs muscariniques postganglionnaires, ce qui entraîne le relâchement du muscle lisse de la vessie. Chez les patients ayant une vessie hyperactive, caractérisée par l'instabilité du détrusor ou une hyperréflexie, les études cystométriques ont montré que l'oxybutynine accroît la capacité maximale urinaire de la vessie et augmente le volume produit par la première contraction du détrusor. L'oxybutynine diminue ainsi la miction impérieuse et la fréquence des épisodes à la fois d'incontinence et de miction volontaire.

### Pharmacocinétique

#### Absorption

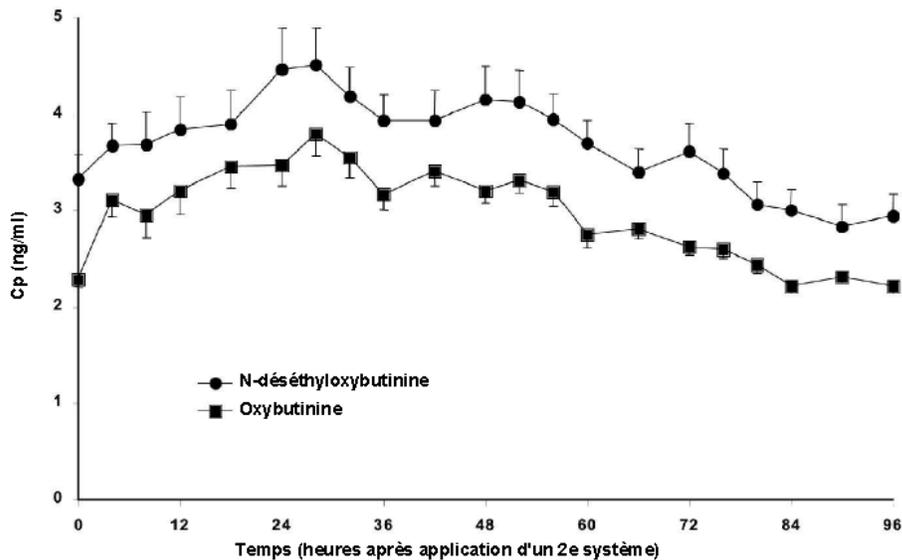
L'oxybutynine diffuse passivement à travers la couche cornée de la peau non lésée et se retrouve dans la circulation systémique. La dose moyenne d'oxybutynine absorbée chaque jour à partir des systèmes de 39 cm<sup>2</sup> d'OXYTROL est de 3,9 mg. La dose nominale moyenne ( $\pm$  ET) d'oxybutynine de 0,10 mg ( $\pm$  0,02 mg) par cm<sup>2</sup> de surface corporelle a été obtenue à partir d'une analyse du contenu résiduel en oxybutynine de systèmes portés de façon continue pendant des périodes de 4 jours en 303 occasions chez 76 volontaires sains. Suite à l'application du premier système de 3,9 mg/jour d'OXYTROL, les concentrations plasmatiques d'oxybutynine ont augmenté pendant environ 24 à 48 heures, atteignant des concentrations maximum moyennes de 3 à 4 ng/ml. Les concentrations stables en plateau se sont ensuite maintenues pendant une période pouvant atteindre 96 heures. L'absorption de l'oxybutynine est bioéquivalente, qu'OXYTROL soit appliqué sur l'abdomen, les fesses ou les hanches. La figure 1 représente les concentrations plasmatiques moyennes mesurées lors d'une étude randomisée et croisée portant sur les trois zones d'application recommandées, menée auprès de 24 hommes et femmes en bonne santé.

**Figure 1 : Concentrations plasmatiques moyennes d'oxybutynine (Cp) chez 24 hommes et femmes volontaires en bonne santé au cours d'une étude d'application d'une dose unique d'OXYTROL 3,9 mg/jour sur l'abdomen, la fesse ou la hanche (avec retrait du système après 96 heures).**



Les conditions de phase de plateau sont atteintes au cours d'une deuxième application d'OXYTROL. Les concentrations plasmatiques moyennes à la phase de plateau ont été de 3,1 ng/ml pour l'oxybutynine et de 3,8 ng/ml pour la N-déséthoxybutynine (Figure 2).

**Figure 2 : Concentrations plasmatiques moyennes ( $\pm$  ET) à la phase de plateau d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine mesurées chez 13 volontaires sains après l'application d'un deuxième système transdermique au cours d'une étude randomisée croisée à doses multiples.**



Le tableau 3 fournit un résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine chez des volontaires sains après des applications uniques et multiples d'OXYTROL.

**Tableau 3 : Moyenne (± ET) des paramètres pharmacocinétiques de l'oxybutynine dans des études d'application de doses uniques et multiples d'OXYTROL sur l'abdomen chez des hommes et femmes volontaires sains.**

| Administration | Oxybutynine                      |                                      |                                  |                         |
|----------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
|                | C <sub>max</sub> (ET)<br>(ng/ml) | T <sub>max</sub> <sup>1</sup><br>(h) | C <sub>moy</sub> (ET)<br>(ng/ml) | ASC (ET)<br>(ng/ml x h) |
| Unique         | 3,0 (0,8)                        | 48                                   | -                                | 245 (59) <sup>2</sup>   |
|                | 3,4 (1,1)                        | 36                                   | -                                | 279 (99) <sup>2</sup>   |
| Multiple       | 6,6 (2,4)                        | 10                                   | 4,2 (1,1)                        | 408 (108) <sup>3</sup>  |
|                | 4,2 (1,0)                        | 28                                   | 3,1 (0,7)                        | 259 (57) <sup>4</sup>   |

1 T<sub>max</sub> donné comme valeur médiane

2 ASC<sub>inf</sub>

3 ASC<sub>0-96</sub>

4 ASC<sub>0-84</sub>

### Distribution

L'oxybutynine est largement distribuée dans les tissus après absorption systémique. Le volume de distribution a été estimé à 193 l après administration intraveineuse de 5 mg de chlorure d'oxybutynine.

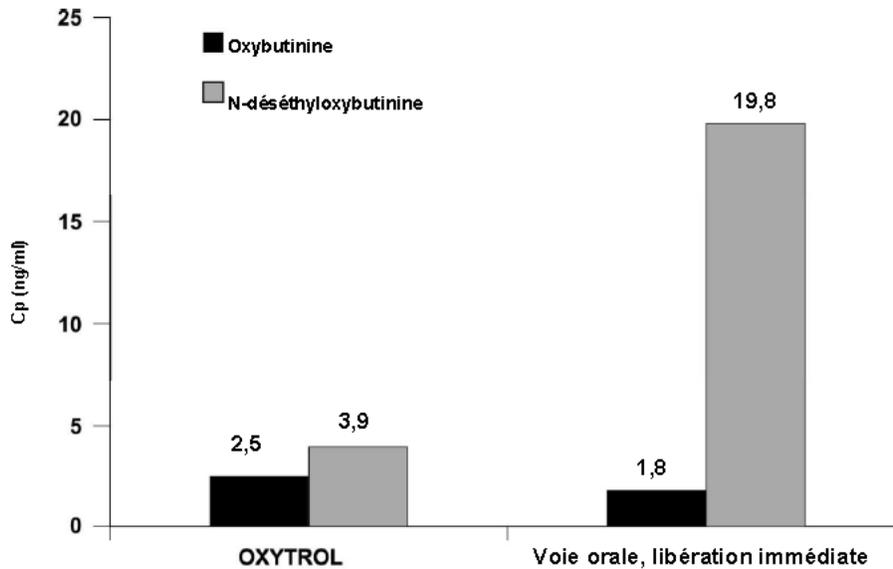
### Métabolisme

L'oxybutynine est métabolisée principalement par le système enzymatique du cytochrome P450, en particulier par le CYP3A4, que l'on trouve essentiellement dans le foie et la paroi intestinale. Les métabolites incluent l'acide phénylcyclohexylglycolique, qui est pharmacologiquement inactif, et la N-déséthoxybutynine, qui est pharmacologiquement active.

Après l'administration par voie orale d'oxybutynine, le métabolisme de premier passage présystémique aboutit à une biodisponibilité d'environ 6 % et à une concentration plasmatique de son métabolite, la N-déséthoxybutynine, supérieure à celle de l'oxybutynine (voir Figure 3). Le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique du métabolite N-déséthyl sur la molécule mère après une dose orale unique de 5 mg de chlorure d'oxybutynine était de 11,9/1.

L'administration transdermique d'oxybutynine évite le métabolisme de premier passage gastrointestinal et hépatique, ce qui réduit la formation du métabolite N-déséthyl (voir Figure 3). La peau ne contenant qu'une petite quantité de CYP3A4, cela limite le métabolisme présystémique durant l'absorption transdermique. Le rapport résultant de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du métabolite N-déséthyl sur la molécule mère après applications multiples d'OXYTROL était de 1,3/1.

**Figure 3 :** Concentrations plasmatiques moyennes (Cp) mesurées après application unique pendant 96 heures du système OXYTROL 3,9 mg/jour ( $ASC_{int/96}$ ) et après administration unique par voie orale de chlorure d'oxybutinine 5 mg à libération immédiate ( $ASC_{int/8}$ ) chez 16 hommes et femmes volontaires en bonne santé.



Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination de l'oxybutynine est d'environ deux heures. Après le retrait du système OXYTROL, les concentrations plasmatiques d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine diminuent avec une demi-vie apparente d'environ 7 à 8 heures.

### Élimination

L'oxybutynine est essentiellement métabolisée par le foie, moins de 0,1 % de la dose administrée étant éliminée sous sa forme inchangée dans les urines. De même, moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée sous la forme du métabolite N-déséthoxybutynine.

### Populations particulières

#### Sexe :

L'analyse des données pharmacocinétiques des études de phase I indiquent que le métabolisme de l'oxybutynine est légèrement plus important chez les femmes que chez les hommes. Cela est cohérent avec l'activité connue du cytochrome CYP 3A4, plus importante chez les femmes (Beirle et coll. 1999). Cependant, aucune différence n'a été détectée entre les sexes dans l'analyse des concentrations d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine à la phase de plateau chez les patients ayant une vessie hyperactive au cours du développement clinique.

#### Gériatrie :

L'âge ne s'est pas avéré avoir un effet significatif sur les concentrations d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine à la phase de plateau chez les patients ayant une vessie hyperactive, y compris chez les patients âgés de 88 ans.

### Origine ethnique :

L'origine ethnique ne s'est pas avérée avoir un effet significatif sur les concentrations d'oxybutynine et de N-déséthoxybutynine à la phase de plateau.

### Pédiatrie :

Des études pharmacocinétiques et cliniques n'ont pas été menées chez des patients pédiatriques dans l'indication de vessie hyperactive.

### Insuffisance hépatique et rénale :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée dans cette population de patients au cours du programme de développement d'OXYTROL.

## **Études cliniques**

L'efficacité et l'innocuité d'OXYTROL ont été évaluées chez des patients souffrant d'incontinence urinaire par impériosité lors de deux études contrôlées de phase III et d'une étude de prolongation ouverte. L'étude 1 était une étude de phase III, contrôlée contre placebo, comparant l'innocuité et l'efficacité d'OXYTROL à des doses de 1,3, 2,6, et 3,9 mg/jour par rapport au placebo chez 520 patients. Un traitement en ouvert a été disponible pour les patients terminant l'étude. Il s'agissait d'une étude de phase III comparant l'innocuité et l'efficacité d'OXYTROL 3,9 mg/jour par rapport à un produit actif ou à un placebo chez 361 patients.

### Étude 1

Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée, en groupes parallèles et à double insu, contrôlée par placebo, de trois dosages d'OXYTROL réalisée chez 520 patients. La période de traitement en double insu de 12 semaines a inclus des applications de 1,3, 2,6 et 3,9 mg/jour d'OXYTROL et les placebos correspondants. Une étude de prolongation ouverte avec titration de la dose a permis un traitement continu pendant 40 semaines supplémentaires pour les patients ayant terminé la période d'étude à double insu. La plupart des patients étaient de type caucasien (91 %) et de sexe féminin (92 %) avec un âge moyen de 61 ans (intervalle : 20 à 88 ans). Les critères d'inclusion exigeaient que les patients aient une incontinence avec besoins impérieux ou une incontinence mixte (avec prédominance de besoins impérieux)  $\geq 10$  épisodes d'incontinence avec besoin impérieux par semaine et  $\geq 8$  mictions par jour. Les antécédents médicaux des patients et les carnets quotidiens de mictions au cours d'une période d'inclusion sans traitement ont confirmé le diagnostic d'incontinence avec besoin impérieux. Environ 80 % des patients n'avaient reçu aucun traitement pharmacologique pour incontinence avant le début du traitement de l'étude. Le tableau 4 récapitule les diminutions du nombre d'épisodes hebdomadaires d'incontinence, de fréquence des mictions et de volume de vidange urinaire entre les groupes recevant un placebo et un traitement actif.

**Tableau 4 : Variation moyenne et médiane jusqu'à la fin du traitement par rapport aux valeurs initiales (semaine 12 ou dernière observation rapportée) des épisodes d'incontinence, de fréquence des mictions et de volume de vidange urinaire chez des patients traités par OXYTROL 3,9 mg/jour ou un placebo pendant 12 semaines (Étude 1)**

| Paramètre                           | Placebo      |         | OXYTROL 3,9 mg/ml |         |
|-------------------------------------|--------------|---------|-------------------|---------|
|                                     | Moyenne (ET) | Médiane | Moyenne (ET)      | Médiane |
| n                                   | 127          |         | 120               |         |
| Épisodes d'incontinence par semaine |              |         |                   |         |
| Valeur initiale                     | 37,7 (24,0)  | 30      | 34,3 (18,2)       | 31      |
| Réduction                           | 19,2 (21,4)  | 15      | 21,0 (17,1)       | 19      |
| $p$ (contre placebo)                | -            |         | 0,0265*           |         |
| Fréquence des mictions/jour         |              |         |                   |         |
| Valeur initiale                     | 12,3 (3,5)   | 11      | 11,8 (3,1)        | 11      |
| Réduction                           | 1,6 (3,0)    | 1       | 2,2 (2,5)         | 2       |
| $p$ (contre placebo)                | -            |         | 0,0313*           |         |
| Volume de vidange urinaire (ml)     |              |         |                   |         |
| Valeur initiale                     | 175,9 (69,5) | 166,5   | 171,6 (65,1)      | 168     |
| Augmentation                        | 10,5 (56,9)  | 5,5     | 31,6 (65,6)       | 26      |
| $p$ (contre placebo)                | -            |         | 0,0009**          |         |

\* Comparaison significative si  $p < 0,05$

\*\* Comparaison significative si  $p < 0,0167$

### Étude 2

Il s'agissait d'une étude randomisée à double insu, utilisant un double placebo, menée chez 361 patients de l'OXYTROL 3,9 mg/jour par rapport à un comparateur actif (traitement oral de 4 mg par jour sous forme de gélules de toltérodine à action prolongée) par rapport au placebo. La majorité des patients étaient de type caucasien (95 %) et de sexe féminin (93 %) avec un âge moyen de 64 ans (intervalle : 18 à 89 ans). Les critères d'inclusion exigeaient que tous les patients aient une incontinence avec besoin impérieux ou une incontinence mixte (avec prédominance de besoins impérieux) et qu'ils aient répondu positivement au traitement anticholinergique qu'ils utilisaient au moment de leur inclusion dans l'étude. La durée moyenne du traitement pharmacologique antérieur était supérieure à 2 ans. Les antécédents médicaux des patients et les carnets quotidiens de mictions au cours de la période d'inclusion sans traitement ont confirmé le diagnostic d'incontinence sur besoin impérieux. Le tableau 5 récapitule les diminutions du nombre d'épisodes quotidiens d'incontinence, de fréquence des mictions et de volume de vidange urinaire entre les groupes recevant le placebo et un traitement actif.

**Tableau 5 : Variation moyenne et médiane jusqu'à la fin du traitement par rapport aux valeurs initiales (semaine 12 ou dernière observation rapportée) des épisodes d'incontinence, de fréquence des mictions et de volume de vidange urinaire chez des patients traités par OXYTROL 3,9 mg/jour ou recevant un placebo pendant 12 semaines (Étude 2)**

| Paramètre                                | Placebo      |         | OXYTROL 3,9 mg/ml |         |
|--|--------------|---------|-------------------|---------|
| n  | 117          |         | 121               |         |
|  | Moyenne (ET) | Médiane | Moyenne (ET)      | Médiane |
| <b>Épisodes d' incontinence par jour</b> |              |         |                   |         |
| Valeur initiale                          | 5,0 (3,2)    | 4       | 4,7 (2,9)         | 4       |
| Réduction                                | 2,1 (3,0)    | 2       | 2,9 (3,0)         | 3       |
| $p$ (contre placebo)                     | -            |         | 0,0137*           |         |
| <b>Fréquence des mictions/jour</b>       |              |         |                   |         |
| Valeur initiale                          | 12,3 (3,3)   | 12      | 12,4 (2,9)        | 12      |
| Réduction                                | 1,4 (2,7)    | 1       | 1,9 (2,7)         | 2       |
| $p$ (contre placebo)                     | -            |         | 0,1010*           |         |
| <b>Volume de vidange urinaire (ml)</b>   |              |         |                   |         |
| Valeur initiale                          | 175,0 (68,0) | 171,0   | 164,8 (62,3)      | 160     |
| Augmentation                             | 9,3 (63,1)   | 5,5     | 32,0 (55,2)       | 24      |
| $p$ (contre placebo)                     | -            |         | 0,0010*           |         |

\* Comparaison significative si  $p < 0,05$

### **Adhésion**

L'adhésion d'OXYTROL à la peau des patients a été évaluée au cours de la réalisation des deux études de phase III décrites ci-dessus (voir Études cliniques). Dans l'étude 2, l'évaluation de 993 systèmes transdermiques a été effectuée chez 361 patients recevant le traitement actif et le placebo. Les timbres adhéraient à au moins 75 % dans 99 % des cas; un décollement a été constaté uniquement aux bords du timbre, et l'adhésion complète a été documentée chez 92 % des patients. Il n'y a eu aucune description de timbre totalement décollé dans cette étude.

Au cours de l'évaluation des caractéristiques d'adhésion du système transdermique OXYTROL au cours de l'étude 1, 1300 systèmes ont été évalués chez 97 patients. Les résultats d'évaluation de l'adhésion ont été comparables, mais deux systèmes OXYTROL se sont complètement détachés.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La dose mortelle minimum estimée après administration unique par voie sous-cutanée chez le rat a été  $> 12\ 000$  mg/kg. Les survivants avaient une activité motrice réduite et une démarche instable. Des effets anticholinergiques et un relâchement musculaire lisse, comme la mydriase, ont été observés avec toutes les doses étudiées. Une induration a été observée au point d'injection avec des doses de 3000 mg/kg et au-delà.

Chez le chien, l'administration sous-cutanée d'oxybutinine à la dose de 2000 mg/kg (la plus forte dose testée) n'a pas été mortelle. Toutes les autres doses testées, y compris la plus faible dose de 125 mg/kg, ont entraîné des signes d'activité anticholinergique prononcée : diminution ou disparition du réflexe pupillaire à la lumière, sécheresse nasale, diminution de la salivation et constipation. Les réactions au site d'administration comprenaient notamment une callosité, une induration ou un ulcère et ont été probablement dues à des effets irritants. Les deux fortes doses utilisées (500 et 2000 mg/kg) ont généré des concentrations plasmatiques maximum d'oxybutinine de l'ordre de 399 à 719 ng/ml et des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) supérieures à 20 000 ng.h/ml.

L'administration percutanée d'oxybutinine à une dose d'environ 1300 mg/m<sup>2</sup>, représentant une exposition d'environ 10 % de la surface corporelle, n'a pas entraîné de mortalité. Des effets pharmacologiques transitoires, comme une mydriase et une diminution du réflexe pupillaire à la lumière, ont été observés avec toutes les doses testées. Aucun autre effet spécifique n'a été observé. L'exposition systémique à la dose percutanée de 1300 mg/m<sup>2</sup> a été d'environ 10 % de l'exposition correspondant à une dose de 125 mg/kg administrée par voie sous-cutanée.

### Toxicité chronique

Des doses répétées d'oxybutinine ont été administrées par voie sous-cutanée à des rats pendant treize semaines (0, 1,2, 9 ou 72 mg/kg/chaque 3<sup>e</sup> jour). La dose a été administrée tous les trois jours pendant 90 jours. Les réactions suivantes ont été observées : mydriase à tous les niveaux de doses; augmentation de la consommation d'eau et du volume urinaire à 9 et 72 mg/kg. Le seul autre effet à 1,2 mg/kg était une augmentation du nombre de globules sanguins qui était exacerbée avec le niveau de dose le plus élevé. D'autres événements ont été observés : indurations, ulcères, formation de croûtes aux points d'administration et augmentation du nombre de leucocytes. Des effets non spécifiques comme une inhibition de la prise de poids et la diminution de la prise d'aliments ont fait évoquer une détérioration de l'état de santé général. Aucun autre effet spécifique ou différence en fonction du sexe n'a été noté. Aucun élément histopathologique significatif n'a été enregistré.

Les données toxicocinétiques indiquent une faible accumulation de l'exposition avec les deux doses les plus faibles, mais une plus grande exposition plasmatique à l'oxybutinine à J84 par rapport à J1 pour l'administration de 72 mg/kg.

Pour les chiens, les niveaux de doses administrés tous les trois jours étaient de 1,2, 6 et 30 mg/kg et il y avait 3 animaux/sexe/groupe. Une mydriase est apparue à la dose la plus faible, ainsi que certains effets locaux au site d'administration et des modifications dans la chimie sanguine. Des doses plus élevées ont produit la toxicité anticipée.

### **Études sur le pouvoir cancérigène**

Une étude menée pendant 24 mois chez le rat avec des doses en chlorure d'oxybutynine de 20, 80 et 160 mg/kg n'a révélé aucun signe de pouvoir cancérigène.

### **Étude de la reproduction et de la génotoxicité**

Le potentiel mutagène de l'oxybutynine a été testé grâce à un test de réversion bactérienne sur des systèmes de tests d'*Escherichia coli* et de *Salmonella typhimurium*; les résultats ont été négatifs. Un test d'aberration chromosomique sur des cellules de mammifères *in vitro* et un test de micronoyau sur la moelle osseuse de souris ont été également négatifs. En résumé, aucun signe de potentiel génotoxique n'a été observé.

Au cours d'études de reproduction chez le rat, la dose sans effet (DSE) pour la fertilité des femelles a été proche de 5 mg/kg/jour. Une dose de 125 mg/kg/jour n'a pas eu de répercussion sur la blastogenèse primaire. Les taux d'implantation et de mortalité chez le rat n'ont pas été modifiés de façon statistiquement significative à la dose de 125 mg/kg, mais le nombre d'embryons vivants a diminué à 25 et 125 mg/kg, indiquant qu'il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de l'oxybutynine chez la femme enceinte.

Une toxicité maternelle a été observée chez les lapins à des doses relativement faibles (inférieures à 1 mg/kg). Néanmoins, l'incidence des anomalies chez les nouveau-nés survivants n'a pas augmenté avec des doses allant jusqu'à 25 mg/kg d'oxybutynine.

Les études de toxicologie sur la reproduction du rat et du lapin ont indiqué une légère augmentation des malformations fœtales chez le rat, ainsi qu'un allongement de la gestation et une altération du développement postnatal, à des doses associées à une toxicité maternelle. Des doses plus faibles (20 mg/kg) n'ont pas entraîné d'effets indésirables chez le rat et une dose de 48 mg/kg n'a pas eu d'effets sur le développement embryo-fœtal des lapins, en dépit d'une toxicité maternelle.

En résumé, les études sur la reproduction menées avec le chlorure d'oxybutynine chez le rat et les lapins n'ont révélé aucun signe d'altération évident de la fertilité ou d'effets nocifs sur le fœtus.

### **Études de tolérance locale**

Aucune phototoxicité cutanée n'a été observée après application d'oxybutynine et irradiation par ultraviolets pendant 24 heures sur des cobayes. Les timbres d'oxybutynine n'ont pas induit d'allergie de contact retardée.

L'indice principal d'irritation dermique calculé était de 0,8 (irritant à peine décelable) pour le timbre de placebo et de 1,9 (irritant léger) pour les timbres d'oxybutynine.

## RÉFÉRENCES

- Banerjee S, Routledge PA, Pugh S et al. Poisoning with oxybutynin. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:225-6.
- Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 529-547.
- Corcos J, Beaulieu S, Donovan J, et al. Quality of life assessment in men and women with urinary incontinence. *J Urol* 2002; 168: 896-905.
- Davila GW, Neimark M. The overactive bladder: Prevalence and effects on quality of life. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 173-181.
- Douchamps J, Derenne F, Stockis A, et al. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 515-520.
- Dwyer PL, Rosamila A. Evaluation and diagnosis of overactive bladder. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 193-204.
- Edwards, J.A., et al. Reproductive toxicity studies with oxybutynin hydrochloride. *Toxicology* 1986; 40:31-44.
- Hughes KM, et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica* 1992; 22: 859-869.
- Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas HL, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 73-75.
- Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, McClish D, Fanti JA. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Quality of Life Res* 1994; 3: 291-306.
- Smith ER, Wright SE, Aberg G, Fang Y, McCullough JR. Comparison of the antimuscarinic and antispasmodic actions of racemic oxybutynin and desethyloxybutynin and their enantiomers with those of racemic terodiline. *Arzneim-Forsch* 1998; 48: 1012-1018.
- Wein AJ. Overactive bladder: Defining the disease. *Am J Man Care* 2000; 6(11 Suppl): S559-S564.
- Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995; 6: 243-262.